

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

Rec'd PCT/PTO

27 MAY 2005

(43) 国際公開日
2004 年 6 月 17 日 (17.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/050088 A1(51) 国際特許分類: A61K 31/416,
31/4439, 31/444, 31/497, A61P 3/10, 9/00, 9/10, 21/00,
25/00, 25/14, 25/16, 25/28, 43/00, C07D 231/56, 401/06,
401/14, 409/14, 403/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015481

(22) 国際出願日: 2003 年 12 月 3 日 (03.12.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

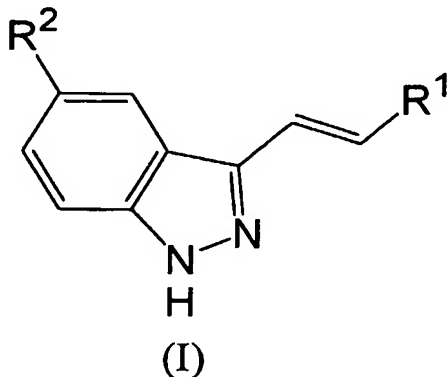
(30) 優先権データ:
特願2002-351345 2002 年 12 月 3 日 (03.12.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和
醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一
丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 金井 文彦
(KANAI, Fumihiko) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田
区大手町一丁目 6 番 1 号 協和醸酵工業株式会社 本
社内 Tokyo (JP). 熊澤 利昭 (KUMAZAWA, Toshiaki)
[JP/JP]; 〒194-8533 東京都町田市旭町 3 丁目 6 番
6 号 協和醸酵工業株式会社 東京研究所内 Tokyo (JP).
齋藤 純一 (SAITO, Jun-ichi) [JP/CH]; CH-4051 パー
ゼルハーバースガッセ 1 Basel (CH). 島田 純一
(SHIMADA, Junichi) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醸酵工業株式会社 医
薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 廣瀬了 (HIROSE, Ryo)
[JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩
1 1 8 8 協和醸酵工業株式会社 医薬総合研究所内
Shizuoka (JP). 市村 通朗 (ICHIMURA, Michio) [JP/JP];
〒194-8533 東京都町田市旭町 3 丁目 6 番 6 号 協和
醸酵工業株式会社 東京研究所内 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特
許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッ
パ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: JNK INHIBITOR

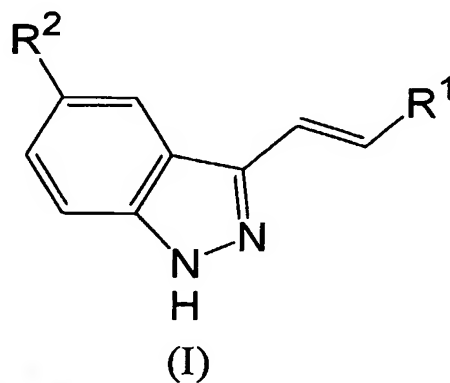
(54) 発明の名称: JNK 阻害剤

(57) **Abstract:** A JNK inhibitor which contains as an active
ingredient either an indazole derivative represented by the
formula (I): (I) [wherein R¹ represents (un)substituted aryl,
etc.; and R² represents hydrogen, NR³R⁴ (wherein R³ and
R⁴ are the same or different and each represents hydrogen,
(un)substituted lower alkanoyl, etc.), carboxy, lower alkenyl,
etc.] or a pharmacologically acceptable salt of the derivative.



(57) 要約:

式 (I)



[式中、 R^1 は置換もしくは非置換のアリール等を表し、 R^2 は水素原子、 NR^3R^4 (式中、 R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル等を表す)、カルボキシ、低級アルケニル等を表す] で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するJNK阻害剤を提供する。

明細書

JNK阻害剤

技術分野

本発明は、脳神経変性疾患の治療等に有用なJNK阻害剤に関する。また本発明は、JNK阻害作用を示し、脳神経変性疾患の治療等に有用なインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。

背景技術

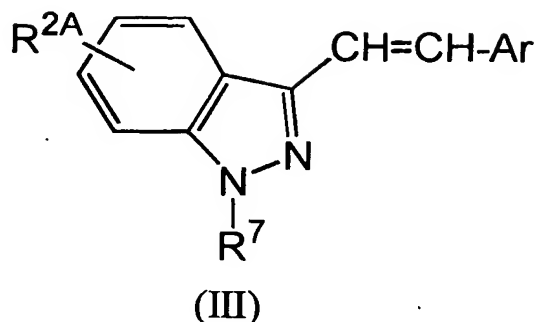
JNK (c-Jun N末キナーゼ : c-Jun N-terminal Kinase) は、高張刺激や紫外線、タンパク質合成阻害剤等の物理的、化学的ストレスやTNF- α (腫瘍壊死因子- α : Tumour Necrosis Factor- α)、IL-1 (インターロイキン-1 : Interleukin-1) 等のサイトカインによって活性化され、AP-1 (アクティベータープロテイン-1 : Activator Protein-1) 転写因子であるJunをリン酸化してその転写活性を上昇させる酵素であり、ストレス応答やアポトーシスに関与している。特にアポトーシスでは、血清除去によるPC12細胞のアポトーシスやセラミドを介したアポトーシスでJNKが必須の役割を果たしていること、また種々の細胞株やラット新生児線条体神経細胞初代培養のアポトーシスの際にJNKが活性化されていることが知られている [日本臨床56巻、1779頁 (1998年) ; ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (Journal of Biological Chemistry)、273巻、3756頁 (1998年)]。

現在、JNKにはJNK1、JNK2、JNK3の3種のサブタイプが存在することが知られており、JNK3のノックアウトマウスにおいて、興奮性神経毒による海馬の細胞死が顕著に低減されることも報告されている [ネイチャー (Nature)、389巻、865頁 (1997年)]。従って、JNK阻害剤は脳神経変性疾患治療剤として有用であると考えられる。

従来、JNK阻害剤としては、オキシインドール誘導体等が知られている (W000/35906、W000/35909、W000/35921等)。

インダゾール誘導体としては、種々の化合物が知られている (特開平2-32059号、W001/53268、W002/10137等)。その中でW002/10137記載の化合物はJNK阻害活性を有することが示されている。

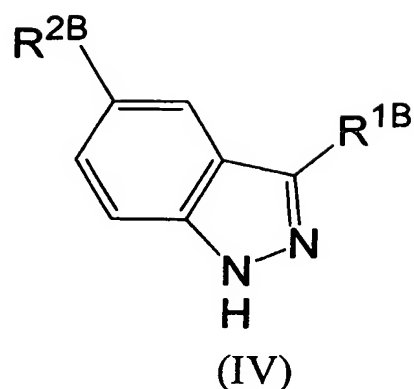
特開平2-32059号においては、式 (III)



{式中、 R^{2A} は水素原子、ニトロ、 $NR^{3D}R^{4D}$ [式中、 R^{3D} および R^{4D} は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級アルカノイル (該低級アルカノイルの炭素数は1~6である) 等を表す] 等を表し、 R^7 は水素原子等を表し、

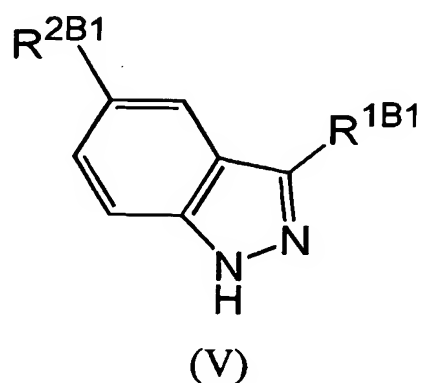
Arはピリジル、置換もしくは非置換の2-オキシクロメニル (2-オキシクロメニル基はそのベンゼン環上でエテニル基 (-CH=CH-) と結合し、2-オキシクロメニル基上の置換基は炭素数1~6の低級アルキルまたは炭素数1~6の低級アルコキシである)、フェニルまたは置換フェニル [該置換フェニル上の置換基 Q^{1a} 、 Q^{2a} および Q^{3a} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、炭素数1~6の低級アルキル、ヒドロキシ、炭素数1~6の低級アルコキシ、ニトロ、ニトロソ、カルボキシ、炭素数1~6の低級アルコキシカルボニル、 $NR^{3E}R^{4E}$ (式中、 R^{3E} および R^{4E} は前記 R^{3D} および R^{4D} と同義である) または $O(CH_2)_{nd}NR^{3D1}R^{4D1}$ (式中、ndは1~6の整数であり、 R^{3D1} および R^{4D1} は前記 R^{3D} および R^{4D} と同義である) を表すか、 Q^{1a} ~ Q^{3a} の任意の2つが一緒になって $-O(CR^{3F}R^{4F})O-$ (式中、末端の2つの酸素原子はフェニル基上のオルト位でフェニル基に結合し、 R^{3F} および R^{4F} は同一または異なって、水素または炭素数1~6の低級アルキルを表すか、 R^{3F} と R^{4F} が一緒になって炭素数4~5のアルキレン基を形成する) を表す。但し、該置換フェニルの置換基 Q^{1a} 、 Q^{2a} および Q^{3a} は同時に水素ではない] を表す} で表される化合物が開示されている。

W001/53268においては、細胞分化抑制作用を有する式 (IV)



〔式中、 R^{1B} は $CH=CH-R^{1C}$ （式中、 R^{1C} は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基等を表す）を表し、 R^{2B} は $CH=CH-R^{1C1}$ （式中、 R^{1C1} は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール等を表す）を表す〕で表される化合物が開示されている。

W002/10137においては、JNK阻害活性を有する式（V）



〔式中、 R^{1B1} は $CH=CH-R^{1D}$ （式中、 R^{1D} は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール等を表す）を表し、 R^{2B1} は水素原子、アミノ等を表す〕で表される化合物が開示されている。

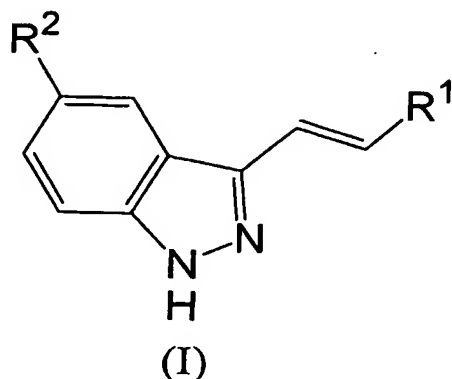
発明の開示

本発明の目的は、脳神経変性疾患の治療等に有用なJNK阻害剤を提供すること、およびJNK阻害作用を示し、脳神経変性疾患の治療等に有用な新

規インダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供することにある。

本発明は、以下の(1)～(22)に関する。

(1) 式(I)



[式中、 R^1 は置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の複素環基を表し、

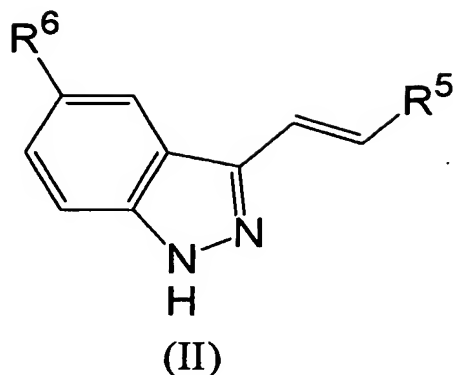
R^2 は、

- a) 水素原子、
- b) NR^3R^4 (式中、 R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、ヘテロアロイルまたは低級アルコキシカルボニルを表す)、
- c) カルボキシ、
- d) $CONR^{3A}R^{4A}$ (式中、 R^{3A} および R^{4A} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイル、ヘテロアロイルまたは低級アルコキシカルボニルを表す)、
- e) 置換もしくは非置換の低級アルケニル、または
- f) 置換もしくは非置換の低級アルキニルを表す]

で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するJNK (c-Jun N末キナーゼ : c-Jun N-terminal Kinase)

阻害剤。

(2) 式 (II)



[式中、 R^5 は置換もしくは非置換のピリジルまたはアロイルアミノで置換されたフェニルを表し、

R^6 は、

a) $NR^{3B}R^{4B}$ (式中、 R^{3B} および R^{4B} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、またはヘテロアロイルを表す)、

b) カルボキシ、

c) $CONR^{3C}R^{4C}$ (式中、 R^{3C} および R^{4C} は同一または異なって、水素原子または置換もしくは非置換のアリールを表す)、

d) 置換もしくは非置換の低級アルケニル、または

e) 置換もしくは非置換の低級アルキニル

を表す]

で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

(3) 第(1)項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する脳神経変性疾患治療剤。

(4) 脳神経変性疾患が脳梗塞、パーキンソン病、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋發育不全性側索硬化症、多系統萎縮病、注意欠陥多動性障害、ハンチントン病、糖尿病性神経症および外傷性神経変性疾患から選ばれる疾患であ

る第（３）項記載の脳神経変性疾患治療剤。

（５）第（１）項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する急性期脳梗塞治療剤。

（６）第（２）項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する脳神経変性疾患治療剤。

（７）脳神経変性疾患が脳梗塞、パーキンソン病、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋發育不全性側索硬化症、多系統萎縮病、注意欠陥多動性障害、ハンチントン病、糖尿病性神経症および外傷性神経変性疾患から選ばれる疾患である第（６）項記載の脳神経変性疾患治療剤。

（８）第（２）項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する急性期脳梗塞治療剤。

（９）第（２）項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する医薬。

（１０）第（２）項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するJNK阻害剤。

（１１）第（１）項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするJNKの活性化に由来する疾患の治療および／または予防方法。

（１２）第（１）項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする脳神経変性疾患の治療および／または予防方法。

（１３）第（１）項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする急性期脳梗塞の治療および／または予防方法。

（１４）第（２）項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするJNKの活性化に由来する疾患の治療および／または予防方法。

（１５）第（２）項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする脳神経変性疾患の治療お

よび／または予防方法。

(16) 第(2)項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする急性期脳梗塞の治療および／または予防方法。

(17) JNK阻害剤の製造のための第(1)項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(18) 脳神経変性疾患の治療および／または予防剤の製造のための第(1)項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(19) 急性期脳梗塞の治療および／または予防剤の製造のための第(1)項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(20) JNK阻害剤の製造のための第(2)項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(21) 脳神経変性疾患の治療および／または予防剤の製造のための第(2)項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(22) 急性期脳梗塞の治療および／または予防剤の製造のための第(2)項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

本明細書中の化合物の各基の定義において、低級アルコキシカルボニルのアルキル部分は、例えば炭素数1～8の直鎖または分岐状のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等を表す。

低級アルケニルは、例えば炭素数2～8の直鎖または分岐状のアルケニル、より具体的にはビニル、アリル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル等を表す。

低級アルキニルは、例えば炭素数2～8のアルキニル、より具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニ

ル、オクチニル等を表す。

低級アルカノイルは、例えば炭素数1～8の直鎖または分岐状のアルカノイル、より具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル等を表す。

アリール、アロイルおよびアロイルアミノのアリール部分は、例えばフェニル、ナフチル等を表す。

複素環基は、例えばピロリジニル、ピペリジニル、1,2-ジヒドロピリジル、N-置換もしくは非置換のピペラジニル（窒素原子上の置換基は低級アルキルまたは低級アルカノイル等であり、低級アルキルおよび低級アルカノイルはそれぞれ前記と同義である）、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、N-置換もしくは非置換のホモピペラジニル（窒素原子上の置換基は低級アルキルまたは低級アルカノイル等であり、低級アルキルおよび低級アルカノイルはそれぞれ前記と同義である）等の脂肪族複素環基または例えばフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリミジニル、インドリル、クマリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、ピラジニル等の芳香族複素環基を表す。

ヘテロアロイルにおけるヘテロアリール部分は、例えばフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリミジニル、インドリル、クマリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、ピラジニル等の芳香族複素環基を表す。

置換低級アルケニル、置換低級アルキニルおよび置換低級アルカノイルにおける置換基としては、同一または異なって、置換数1～3の、例えば

- a) ヒドロキシ、
 - b) 低級アルコキシ
 - c) オキシ、
 - d) カルボキシ、
 - e) 低級アルコキシカルボニル、
 - f) NR^8R^9 [式中、 R^8 および R^9 は同一または異なって、水素原子、または低級アルキルを表すか、または R^8 と R^9 が隣接する窒素原子と一緒にあって複素環基（該複素環基は酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもよい）を形成する]、
 - g) $CONR^{8A}R^{9A}$ (式中、 R^{8A} および R^{9A} はそれぞれ前記 R^8 および R^9 と同義である)、
 - h) 置換アリール（該置換アリールにおける置換基は、カルボキシまたは低級アルコキシカルボニル等である）、
 - i) 置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、低級アルコキシ等である）、
 - j) ヘテロアロイル、
 - k) アリールスルホニル等
- があげられる。

置換低級アルケニル、置換低級アルキニルおよび置換低級アルカノイルにおける置換基の定義において、低級アルコキシカルボニルは前記と同義であり、低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分は、前記の低級アルコキシカルボニルのアルキル部分と同義である。アリール、ヘテロアロイルおよび複素環基はそれぞれ前記と同義である。隣接する窒素原子と一緒にあって形成される複素環基（該複素環基は酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもよい）は、例えばピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、N-置換ピペラジニル（窒素原子上の置換基は低級アルキルまたは低級アルカノイル等である）、ホモピペラジニル、N-置換ホモピペラジニル（窒素原子上の置換基は低級アルキルまたは低級アルカノイル等である）、ピロリル、インドリル、イソインドリル等を表す。アリールスルホニルのアリール部分は前記アリールと同義である。

置換アリール、置換アロイル、置換ピリジルおよび置換複素環基における置換基としては、同一または異なって、置換数1～3の、例えば

- a) 置換もしくは非置換の低級アルコキシ、
- b) カルボキシ、
- c) 低級アルコキシカルボニル
- d) $NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} および R^{11} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、アラルキル、低級アルカノイル、アロイルまたは低級アルコキシカルボニルを表す)、
- e) $CONR^{10A}R^{11A}$ (式中、 R^{10A} および R^{11A} はそれぞれ前記 R^{10} および R^{11} と同義である)、
- f) 置換もしくは非置換の低級アルキル、
- g) オキシ、
- h) ホルミル等

があげられる。

置換アリール、置換アロイル、置換ピリジルおよび置換複素環基における置換基の定義において、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルおよびアロイルはそれぞれ前記と同義である。アラルキルのアリール部分は前記アリールと同義であり、アラルキルのアルキレン部分は前記低級アルキルから水素原子を1つ除去したものを表す。置換低級アルキルおよび置換低級アルコキシにおける置換基は前記置換低級アルケニルにおける置換基と同義である。

化合物(I)の薬理的に許容される塩は、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。酸付加塩としては塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の有機酸塩があげられ、金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジ

ン等の付加塩があげられ、アミノ酸付加塩としてはリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

次に化合物 (II) の製造法について説明する。

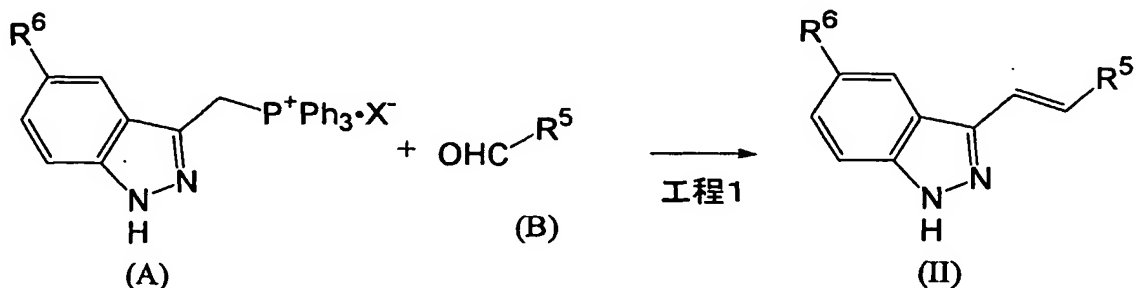
なお、以下に記載の反応工程、構造式、表等における Me、Ac、Ph、Bz はそれぞれメチル、アセチル、フェニル、ベンゾイルを意味する。また、以下に記載の反応工程における各基の定義は、特に断らない限り、前記それぞれの基の定義と同義である。

また、以下に示す製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および脱離方法 [例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T.W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981年)] 等を用いることにより、目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

化合物 (II) は、以下の反応工程に従い製造することができる。

製造法 1

化合物 (II) は、公知の方法 [例えば、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、52巻、19頁 (1987年) ; カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Can. J. Chem.)、51巻、792頁 (1973年)] に準じて得られる化合物 (A) から、下記の工程によって製造することができる。



(式中、Xは塩素、臭素またはヨウ素を表し、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記と同義である)

工程 1

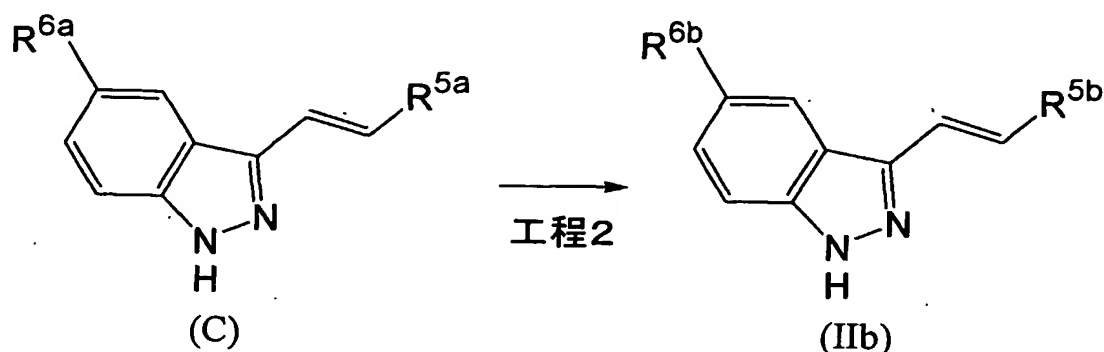
化合物 (A) を、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、塩基存在下、化合物 (B) と反応させることにより、化合物 (II) を得ることができる。

塩基としては、炭酸カリウム、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム等が用いられる。化合物 (A) に対して、化合物 (B) および塩基はそれぞれ1～10当量用いられる。反応は通常0℃～100℃の間の温度で行われ、1～72時間で終了する。

製造法 2

化合物 (II) のうち、 R^5 または R^6 部分に特定の官能基を有する化合物 (IIb) は、製造法 1 または公知の方法 (例えば、特開平2-32059号) に準じて得られる R^5 または R^6 部分に他の官能基を有する化合物 (C) から、下記の工程によっても製造することができる。

なお、下記の工程 2-1～2-8 において化合物 (IIb) 等と示す全ての化合物が化合物 (II) の範囲に含まれるわけではないが、便宜上、化合物 (IIb) と表す。また、下記の工程 2-1～2-8 において化合物 (C) と表記された化合物であっても、化合物 (II) に含まれる化合物もある。



(式中、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{5b} および R^{6b} はそれぞれ下記の各工程 2-1～2-8 で定義する基を表す。ただし、下記の各工程 2-1～2-8 で特に定義の

ない場合は、 R^{5a} および R^{5b} は R^5 と同義であり、 R^{6a} および R^{6b} は R^6 と同義である)

工程 2 - 1

(工程 2 - 1 においては、 R^{5a} および R^{6a} のうち少なくとも 1 つは低級アルコキシカルボニルを含む置換基を表し、 R^{5b} および R^{6b} のうち少なくとも 1 つはカルボキシを含む置換基を表す)

化合物 (C) を水中、または水とメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等との混合溶媒中、水酸化ナトリウム等の塩基または塩酸等の酸存在下、加水分解に付すことにより、化合物 (IIb) を得ることができる。

化合物 (C) に対して、酸または塩基は 0.1 ~ 10 当量用いられる。反応は通常 20°C ~ 100°C の間の温度で行われ、1 ~ 24 時間で終了する。

工程 2 - 2

(工程 2 - 2 においては、 R^{6a} はニトロを表し、 R^{6b} はアミノを表す)

化合物 (C) を水、エタノール等の単独もしくは混合溶媒中または無溶媒で、濃塩酸、酢酸等の酸存在下、スズ、鉄等の還元剤で処理するか、または水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中もしくはそれらの混合溶媒中、パラジウム炭素、二酸化白金、ラネーニッケル等の触媒存在下、水素雰囲気下もしくはヒドラジン水和物、ギ酸アンモニウム等の水素供与体存在下、還元反応に付すことにより、化合物 (IIb) を得ることができる。

化合物 (C) に対して、スズ、鉄等の還元剤は 1 ~ 20 当量、触媒は 0.5 ~ 100 重量%、水素供与体は 1 ~ 100 当量用いられる。反応は通常 0°C ~ 100°C の間の温度で行われ、1 ~ 72 時間で終了する。

工程 2 - 3

[工程 2 - 3 においては、 R^{5a} および R^{6a} のうち少なくとも 1 つはカルボキシを含む置換基を表し、 R^{5b} および R^{6b} のうち少なくとも 1 つは $\text{CONR}^{3D}\text{R}^{4D}$ (式中、 R^{3D} および R^{4D} はそれぞれ前記 R^{3C} および R^{4C} と同義である) を含む置換基を表す]

化合物 (C) をジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、

N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピペリドン等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ポリマーバウンド-1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、トリフェニルホスフィンオキシド・トリフルオロメタンスルホン酸無水物等の縮合剤、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド等の活性化剤存在下、 $\text{HNR}^{30}\text{R}^{40}$ （式中、 R^{30} および R^{40} はそれぞれ前記と同義である）で示される化合物（III）と反応させることにより、化合物（IIb）を得ることができる。

化合物（C）に対して、縮合剤、活性化剤および化合物（III）はそれぞれ1～20当量用いられる。反応は通常 -20°C ～ 80°C の間の温度で行われ、30分間～24時間で終了する。なお化合物（III）の種類によっては、あらかじめ活性化剤と混合することにより塩を調製してから反応に用いることもできる。

工程 2-4

[工程 2-4 においては、 R^{6a} はアミノを表し、 R^{6b} は NHCOR^{12} （式中、 R^{12} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたはヘテロアリールを表す）を含む置換基を表す]

R^{12} の定義において、低級アルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ前記と同義である。置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルケニルにおける置換基と同義であり、置換アリールにおける置換基は前記と同義である。

化合物（C）をジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピペリドン等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、p-ジメチルアミノピリジン、ポリビニルピリジン、4-モルホリノメチルポリスチレン、4-ピペリジノポリスチレン等の塩基存在下、 R^{12}COCl （式中、 R^{12} は前記と同義である）で示される化合物（IV）または $(\text{R}^{12}\text{CO})_2\text{O}$ （式中、 R^{12} は前記と同義である）で示される化合物（V）と反応させるか、またはジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジ

イミド塩酸塩、ポリマーバウンド-1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド等の活性化剤存在下、 $R^{12}CO_2H$ (式中、 R^{12} は前記と同義である)で示される化合物(VI)と反応させることにより、化合物(IIb)を得ることができる。

化合物(C)に対して、塩基、化合物(IV)または化合物(V)、縮合剤、活性化剤および化合物(VI)はそれぞれ1~20当量用いられる。反応は通常 $-20^{\circ}C \sim 80^{\circ}C$ の間の温度で行われ、30分間~24時間で終了する。

工程 2 - 5

(工程2-5においては、 R^{6a} はハロゲンを表し、 R^{6b} はカルボキシを表す)

化合物(C)をテトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム等の強塩基で処理した後、気体もしくは固体の二酸化炭素等を反応させることにより、化合物(IIb)を得ることができる。

化合物(C)に対して、強塩基は1~10当量、二酸化炭素は1~200当量用いられる。反応は通常 $-80^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ の間の温度で行われ、1~24時間で終了する。

工程 2 - 6

(工程2-6においては、 R^{6a} はハロゲンを表し、 R^{6b} は置換もしくは非置換の低級アルキニルを表す)

化合物(C)をテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、水、ジエチルアミン等の単独または混合溶媒中、酢酸パラジウム、ビス(ベンゾニトリル)ジクロロパラジウム、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム、ジクロロ(ビストリフェニルホスフィン)パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等のパラジウム触媒、およびトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、トリ(tert-ブチル)ホスフィン等の配位子存在下もしくは非存在下、ハロゲン化第一銅(該ハロゲン化第一銅におけるハロゲンは前記と同義である)等の触媒存在下もしくは非存在下、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の塩基存在下もしくは非存在下、置換もしくは非置換のアルキン(該置換アルキ

ンにおける置換基は前記置換アルキニルにおける置換基と同義である)と反応させることにより、化合物 (IIb) を得ることができる。

化合物 (C) に対して、置換もしくは非置換のアルキンは1~10当量、パラジウム触媒および配位子はそれぞれ0.01~10当量、ハロゲン化第一銅および塩基はそれぞれ0~10当量用いられる。反応は通常0℃~150℃の間の温度で行われ、1~120時間で終了する。

工程 2-7

(工程 2-7 においては、 R^{5a} および R^{6a} のうち少なくとも1つはホルミルまたは低級アルコキシカルボニルを含む置換基であり、 R^{5b} および R^{6b} のうち少なくとも1つはヒドロキシメチルを含む置換基である)

化合物 (C) を水、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロメタン等の単独または混合溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤で処理することにより、化合物 (IIb) を得ることができる。

化合物 (C) に対して、還元剤は1~10当量用いられる。反応は通常-78℃~100℃の間の温度で行われ、5分間~24時間で終了する。

工程 2-8

(工程 2-8 においては、 R^{6a} はホルミルであり、 R^{6b} は置換もしくは非置換の低級アルケニルである)

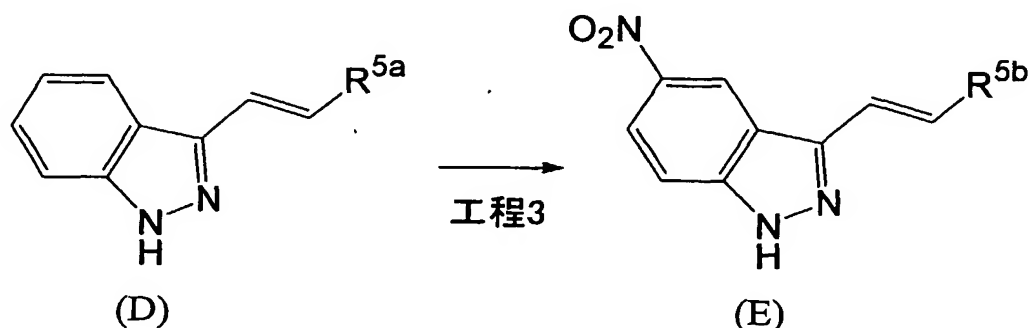
化合物 (C) をメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン等の溶媒中またはそれらの混合溶媒中、塩基存在下もしくは非存在下、 $R^{13}CH_2P^+Ph_3 \cdot X^-$ (式中、Xは前記と同義であり、 R^{13} は置換低級アルケニルにおける置換基または水素原子である) で示される化合物 (VII)、 $R^{13}CH_2P(O)(OR^{14})_3$ (式中、 R^{13} は前記と同義であり、 R^{14} はメチルまたはエチルである) で示される化合物 (VIII) または $R^{13}CH=PPh_3$ (式中、 R^{13} は前記と同義である) で示される化合物 (IX) と反応させることにより、化合物 (IIb) を得ることができる。

塩基としては、炭酸カリウム、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム等が用いられる。化合物 (C) に対して、化合

物 (VII)、化合物 (VIII) または化合物 (IX) は1~10当量、塩基は1~10当量用いられる。反応は通常0℃~100℃の間の温度で行われ、1~72時間で終了する。

化合物 (II) および原料化合物におけるR⁵またはR⁶に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック (Larock) 著、(1989年)] によっても行うことができる。

工程2-2の原料として用いる化合物 (C) は、以下の工程3により製造することができる (以下の式においては、工程2-2の原料となる化合物 (C) を便宜上、化合物 (E) と記載する)。



工程 3

化合物 (D) を濃硝酸-濃硫酸混合物で処理することにより、化合物 (E) を得ることができる。

化合物 (D) に対して、濃硝酸および濃硫酸は5~100当量用いられる。反応は通常-10℃~20℃の間の温度で行われ、1~24時間で終了する。

上記の方法を適宜組み合わせることで実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物 (II) を得ることができる。

化合物 (I) は、上記の化合物 (II) の製造方法に準じてまたは公知の方法に準じて合成するか、市販品を購入することにより入手することができる。

上記製造法における生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いら

れる方法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせて行うことができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

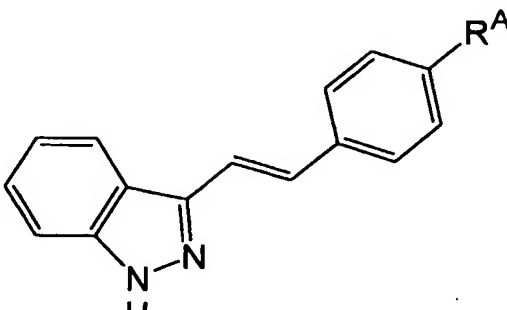
化合物 (I) および化合物 (II) には、位置異性体、幾何異性体、互変異性体または光学異性体のような異性体が存在し得るが、可能な異性体および該異性体のいかなる比率における混合物も本発明で使用されるか本発明に包含される。

化合物 (I) または化合物 (II) の塩を取得したい場合には、化合物 (I) または化合物 (II) が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また遊離の形で得られるときは適当な溶媒に化合物 (I) または化合物 (II) を溶解または懸濁し、酸または塩基を加え塩を形成させればよい。

また、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩、および化合物 (II) またはその薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、それら付加物も本発明で使用されるかまたは本発明に包含される。

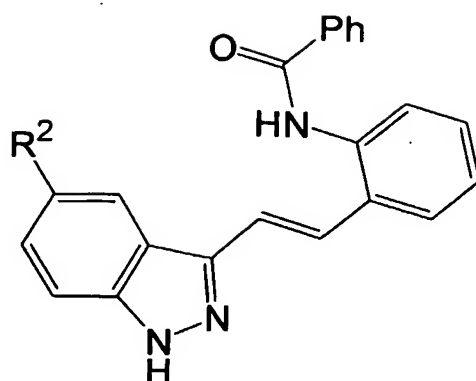
化合物 (I) の具体例としては、例えば化合物 1 および 2 があげられる。化合物 (II) の具体例としては、例えば化合物 1 および 2 以外の実施例化合物があげられる。

第 1 表



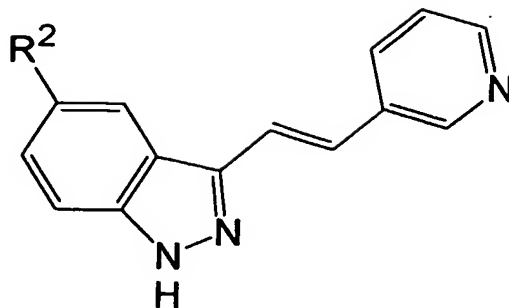
化合物番号	R ^A	塩
1	OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	HCl

第 2 表



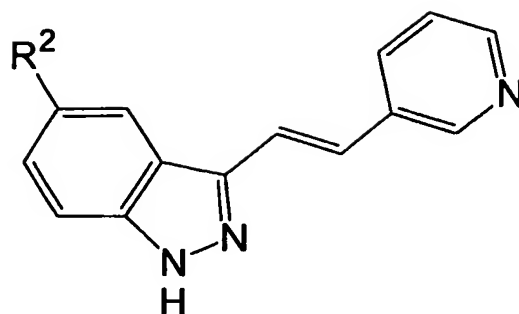
化合物番号	R^2
25	
26	

第 3 表 (1)



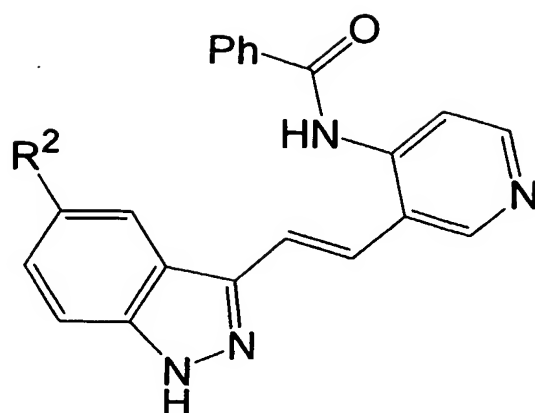
化合物 番号	R ²
2	H
3	NHAc
4	NHBz
5	NHCO(CH ₂) ₃ CH ₃
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

第 3 表 (2)



化合物 番号	R ²
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

第 4 表



化合物 番号	R ²
23	
24	

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、その薬理作用、投与目的等に応じ、そのままあるいは各種の製薬形態で使用する事ができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として有効な量の化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と均一に混合して製造できる。この担体は投与に対して望ましい製剤の形態に応じて、広い範囲の形態をとることができる。これらの製薬組成物は、経口的または注射等の非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

錠剤の調製にあたっては、例えば乳糖、マンニット等の賦形剤、デンプン等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビット脂肪酸エステル等の界面活性剤等を常法に従って用いればよい。錠剤1個あたり1~200mgの活性成分を含有する錠剤が好適で

ある。

注射剤の調製にあたっては、水、生理食塩水、オリーブ油、落花生油等の植物油、オレイン酸エチル、プロピレングリコール等の溶剤、安息香酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ウレタン等の可溶化剤、食塩、グルコース等の等張化剤、フェノール、クレゾール、p-ヒドロキシ安息香酸エステル、クロロブタノール等の保存剤、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等の抗酸化剤等を常法により用いればよい。

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、経口的または注射剤等として非経口的に投与可能であり、その有効用量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常一日当たり、0.1~50mg/kg を投与するのが好ましい。

次に化合物 (I) の活性について試験例で説明する。

試験例 1 JNK3阻害作用

マウスJNK3を発現させたCOS-7細胞粗抽出液を標記酵素液とした。また、Glutathione-S-transferase (GST)-JSAP1 (JNK/SAPK associated protein 1) 融合タンパク質をE.coliで発現させ、その粗抽出液を Glutathione Sepharose 4B カラムを用いてアフィニティ精製した。酵素液3 μ L、試験化合物を含む 50 μ Lの反応液 [該反応液においては、生理食塩水/試験化合物を含むDMSO溶液 (重量比) = 99/1に調整されている]、50 μ Lの基質溶液 (終濃度 3 μ mol / L ATP)、および 0.75 μ Ci / mL [γ - 33 P]-ATP、66 μ g / mL (1.5 μ mol / L) のGST-JSAP1融合タンパク質反応液を30℃で15分間インキュベートした。エタノールを添加して反応を停止し、GST-JSAP1融合タンパク質を沈殿させた。沈殿したタンパク質をフィルターメイトハーベスター (Packard Instruments) で濾過し、ユニフィルタープレートGF/Bに吸着させた。TopCount-HTS (Packard Instruments) を用いてGST-JSAP1融合タンパク質への [γ - 33 P]-ATPからの放射活性の取り込みを定量し、酵素阻害活性を算出した。酵素阻害活性は50%酵素活性阻害濃度 (IC₅₀) として、統計解析ソフトSAS (Release 6.12, SAS Institute, Inc) を用いてProbit(L)法により算出した。

結果を、第5表に示す。

第 5 表

化合物番号	JNK3 阻害活性 (IC ₅₀ / μ M)
1	<0.5
2	<0.5
6	<0.5
7	1.2
9	0.55
11	<0.5
12	<0.5
14	<0.5
15	<0.5
17	<0.5
18	<0.5
19	<0.5
21	<0.5
23	<0.5
24	<0.5
25	<0.5
26	<0.5

試験例 2 神経成長因子 (NGF) により分化した副腎細胞株 PC12 の、NGF 除去による細胞死抑制作用

10%ウマ血清、5%牛胎児血清、およびペニシリン/ストレプトマイシンを含む Roswell Park Memorial Institute's Medium (RPMI) 1640 培地 (GIBCO BRL, Life Technologies) で 6.0×10^4 個 / mL に調製した PC12 細胞を polyethyleneimine でコートした 24 穴マルチディッシュ (Nulge Nunc International、番号: 143982) に各ウェルあたり 0.5 mL ずつ分注した。細胞をディッシュに接着させた後、培地を除き、0.5 mL の 1% ウマ血清、ペニシリン/ストレプトマイシン、および 50 ng / mL マウス nerve growth factor (NGF) を含む RPMI 1640 培地を加え、炭酸ガスインキュベーター内で 37°C で 9~12 日培養し神経細胞様に分化させた。試験化合物の DMSO 溶液の希釈系列を作製し、1% ウマ血清、およびペニシリン/ストレプトマイシンを含み NGF を含まない培地で希釈した (DMSO 終濃度 0.1%)。培地を除き、0.5 mL の試験化合物、1% ウマ血清、およびペニシリン/ストレプトマイシンを含み NGF を含まない培地で 2 度洗浄し、改めて各ウェルに 0.5 mL の上記培地を添加した後、炭酸ガスインキュベーター内で 37°C で 24 時間培養した。培地を除き、各ウェルに 0.2 mL の試験化合物を含まない 1% ウマ血清、ペニシリン/ストレプトマイシン、NGF、および 1 mg / mL

3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT) を含む培地を添加した後、炭酸ガスインキュベーター内で 37 °C で4時間培養した。各ウェルに 0.6 mL のDMSOを加え、0.2 mLを96ウェルマルチタイタープレート (Nulge Nunc International、番号：167008) に移し、マイクロプレートリーダー EL3401 (BIO-TEK) で590 nm、および 630 nmでの吸光度を測定した。各ウェルごとの630 nmでの吸光度から590 nmでの吸光度を減じた値（差吸光度）を算出し、NGF除去をしていない細胞での値を100%、NGFを除去した細胞での値を0%として既知濃度の試験化合物で処理した細胞から得られた差吸光度を比較することにより、試験化合物細胞死抑制作用（%）を算出した。

結果を第6表に示す。

第6表

化合物 番号	試験化合物3 μ mol / L に おける 細胞死抑制活性 (%)
1	63
2	44
4	64
14	62

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例により本発明を詳細に説明する。

実施例に用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$) においては、化合物および測定条件によって交換性水素が明瞭には観測されないことがある。尚、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上広いシグナルであることを表す。

実施例1 (E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]
-(E)-5-(2-カルボキシビニル)-1H-インダゾール (化合物23)

工程1

参考例5に準じて、ヨウ化(5-プロモ-1H-インダゾール-3-イルメチル)トリフェニルホスホニウム (502 mg, 0.908 mmol)、4-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-3-カルボキサルデヒド (202 mg, 0.908 mmol)

および炭酸カリウム (377 mg, 2.72 mmol) より、(E)-5-ブromo-3-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾール (271 mg, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1.48 (s, 9H), 7.47 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.48 - 7.61 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.43 (brs, 1H), 13.40 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 415 $[\text{M}+1]^+$

工程 2

(E)-5-ブromo-3-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾール (271 mg, 0.651 mmol) をテトラヒドロフラン (7.5 mL) に懸濁させ、水素化ナトリウム (94 mg, 2.3 mmol) を加えて室温にて30分間攪拌した後、 -78°C に冷却し、 n -ブチルリチウム (1.56 mol/Lヘキサン溶液) 2.5 mL (3.9 mmol) を加えて同温度にて1時間攪拌した。反応液に N,N -ジメチルホルムアミド (1.0 mL, 13 mmol) を加えて同温度にてさらに1時間攪拌し、反応液を氷上に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=20/1/1) にて精製することにより、(E)-3-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキサルデヒド (132 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1.49 (s, 9H), 7.57 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.44 (brs, 1H), 10.07 (s, 1H), 13.67 (brs, 1H).

工程 3

(E)-3-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキサルデヒド (332 mg, 0.912 mmol) にトリフルオロ酢酸 (3.77 mL, 49.1 mmol) を加えて 40°C にて2時間攪拌した。

残渣に氷水を加え、10 mol / L水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とし、生じた沈殿を濾取することにより、(E)-3-[2-(4-アミノピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキサルデヒド(256 mg, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 6.43 (brs, 2H), 6.61 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 1.2$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 13.59 (brs, 1H).

工程 4

後述の実施例 4 に準じて、(E)-3-[2-(4-アミノピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキサルデヒド(85 mg, 0.27 mmol)、トリエチルアミン(0.374 mL, 2.68 mmol)および塩化ベンゾイル(0.154 mL, 1.34 mmol)より、(E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキサルデヒド(90 mg, 92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 7.54 - 7.74 (m, 7H), 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.04 - 8.07 (m, 2H), 8.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.52 (brs, 1H), 13.63 (brs, 1H).

工程 5

後述の実施例 1 4 に準じて、(E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキサルデヒド(62 mg, 0.17 mmol)およびトリフェニルホスホラニリデン酢酸tert-ブチル(146 mg, 0.388 mmol)より、(E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾール-5-(2-tert-ブトキシカルボニルビニル)-1H-インダゾール(80 mg, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1.51 (s, 9H), 6.59 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.56 (m, 8H), 8.05 - 8.08 (m, 2H), 8.48 - 8.50 (m, 3H), 9.11 (s, 1H), 10.48 (brs, 1H), 13.36 (brs, 1H).

工程 6

実施例 1 の工程 3 に準じて、(E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾール-5-(2-tert-ブトキシカルボニルビニル)-1H-インダゾール

ル(78 mg, 0.17 mmol)をトリフルオロ酢酸(0.60 mL, 7.8mmol)で処理することにより、化合物 2 3 (47 mg, 69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 6.60 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.55 - 7.83 (m, 8H), 8.03 - 8.10 (m, 3H), 8.49 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.70 (brs, 1H), 13.46 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 411 $[M+1]^+$

実施例 2 (E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]-5-(4-カルボキシベンズアミド)-1H-インダゾール (化合物 2 4)

工程 1

参考例 5 に準じて、ヨウ化(5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イルメチル)トリフェニルホスホニウム(525 mg, 1.01 mmol)、4-ベンズアミドピリジン-3-カルボキサルデヒド(214 mg, 0.946 mmol)および炭酸カリウム(392 mg, 2.84 mmol)より、(E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]-5-ニトロ-1H-インダゾール(196 mg, 54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 7.53 - 7.66 (m, 4H), 7.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 8.05 (dt, $J = 1.6$ Hz, 6.9 Hz, 2H), 8.21 (dd, $J = 2.0$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

TOF-MS (m/z); 384 $[M-1]^-$

工程 2

後述する参考例 4 に準じて、(E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]-5-ニトロ-1H-インダゾール(194 mg, 0.503 mmol)を10%パラジウム炭素(50%含水晶, 194 mg)存在下、ヒドラジーン-水和物(0.49 mL, 10 mmol)で処理することにより、(E)-5-アミノ-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾール(137 mg, 77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 4.68 (brs, 2H), 6.79 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.00 (brs, 1H), 7.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.48 (brs, 1H), 7.52 - 7.65 (m, 4H), 8.03 (dt, $J = 1.7$ Hz, 6.6 Hz, 2H), 8.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.40 (brs, 1H), 12.76 (brs, 1H).

工程 3

後述の実施例 4 に準じて、(E)-5-アミノ-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾール(133 mg, 0.374 mmol)、トリエチルアミン(0.42 mL, 3.0 mmol)および塩化テレフタル酸モノメチル(446 mg, 2.25 mmol)より、(E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]-5-(4-メトキシカルボニルベンズアミド)-1H-インダゾール(157 mg, 81%)を得た。

TOF-MS (m/z); 518[M+1]⁺

工程 4

後述の実施例 1 2 の工程 2 に準じて、(E)-3-[2-(4-ベンズアミドピリジン-3-イル)ビニル]-5-(4-メトキシカルボニルベンズアミド)-1H-インダゾール(100 mg, 0.193 mmol)を1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(30 mL, 30 mmol)で処理することにより、化合物 2 4 (63 mg, 65%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ; 7.38 - 7.67 (m, 8H), 8.00 (dd, J = 1.7 Hz, 7.9 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.42 (brs, 1H), 10.44 (brs, 1H), 13.21 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 504[M+1]⁺

実施例 3 (E)-5-アセトアミド-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 3)

化合物 G (58 mg, 0.25 mmol)をピリジン(0.60 mL)に溶解し、無水酢酸(0.070 mL, 0.74 mmol)を加えて室温にて1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルム-メタノール混合溶媒にて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=9/1/1) で精製し、さらに酢酸エチルにてトリチュレーションすることにより、化合物 3 (26 mg, 38%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ; 2.07 (s, 3H), 7.37 (d, J = 16.7 Hz, 1H); 7.41 (dd, J = 4.5 Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.63 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.46 (d, J =

4.5 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 13.18 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 279[M+1]⁺

実施例 4 (E)-5-ベンズアミド-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 4)

化合物 G (31 mg, 0.13 mmol) を N-メチルピロリドン (0.4 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.072 mL, 0.52 mmol) および塩化ベンゾイル (0.045 mL, 0.39 mmol) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル混合溶媒にてトリチュレーションを行うことにより、化合物 4 (13 mg, 29%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ; 7.42 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.54 - 7.75 (m, 6H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.16 (dd, J = 1.5 Hz, 7.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.84 (brs, 1H), 10.32 (brs, 1H), 13.22 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 341[M+1]⁺

実施例 5 (E)-5-ブタンアミド-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 5)

実施例 4 に準じて、化合物 G (30 mg, 0.13 mmol)、トリエチルアミン (0.072 mL, 0.52 mmol) および塩化バレリル (0.046 mL, 0.39 mmol) より、化合物 5 (14 mg, 33%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ; 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 2.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 4.6 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.63 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 1.7 Hz, 4.6 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.90 (brs, 1H), 13.16 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 321[M+1]⁺

実施例 6 (E)-5-(3-インドリル)アセトアミド-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]

]-1H-インダゾール (化合物 6)

化合物 G (30 mg, 0.13 mmol)、インドール-3-酢酸 (33 mg, 0.19 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (29 mg, 0.19 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (36 mg, 0.19 mmol) の混合物にテトラヒドロフラン (0.8 mL) を加え、室温にて 2 時間 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) で精製し、さらに酢酸エチルにてトリチュレーションを行うことにより、化合物 6 (16 mg, 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 3.76 (s, 2H), 6.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 6.9$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.65 (m, 8H), 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.44 (brs, 1H), 8.79 (brs, 1H), 10.15 (brs, 1H), 10.91 (brs, 1H), 13.17 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 394 [$M+1$] $^+$

実施例 7 (E)-5-[3-(フェニルスルホニル)プロパンアミド]-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 7)

実施例 6 に準じて、化合物 G (30 mg, 0.13 mmol)、3-(フェニルスルホニル)プロピオン酸 (41 mg, 0.19 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (29 mg, 0.19 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (36 mg, 0.19 mmol) より、化合物 7 (25 mg, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 2.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.39 - 7.43 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.63 - 7.75 (m, 3H), 7.92 - 7.95 (m, 2H), 8.13 (brd, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.46 (dd, $J = 1.7$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 10.12 (brs, 1H), 13.19 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 433 [$M+1$] $^+$

実施例 8 (E)-5-[5-オキソ-5-(2-チエニル)ペンタンアミド]-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 8)

実施例 6 に準じて、化合物 G (30 mg, 0.13 mmol)、5-オキソ-5-(2-チエニル)吉草酸 (38 mg, 0.19 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物 (29 mg, 0.19 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (36 mg, 0.19 mmol) より、化合物 8 (12 mg, 23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 1.97 (m, 2H), 2.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.96 (brs, 1H), 13.17 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 417[M+1] $^+$

実施例 9 (E)-5-(ピラジンカルボキサミド)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 9)

実施例 6 に準じて、化合物 G (30 mg, 0.13 mmol)、2-ピラジンカルボン酸 (24 mg, 0.19 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物 (29 mg, 0.19 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (36 mg, 0.19 mmol) より、化合物 9 (6.4 mg, 15%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 7.42 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.84 (m, 2H), 8.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.79 (brs, 1H), 13.26 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 343[M+1] $^+$

実施例 10 (E)-5-(5-メトキシインドール-3-イル)アセトアミド-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 10)

実施例 6 に準じて、化合物 G (30 mg, 0.13 mmol)、5-メトキシインドール-3-酢酸 (39 mg, 0.19 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物 (29 mg, 0.19 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (36 mg, 0.19 mmol) より、化合物 10 (21 mg, 39%)

を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 3.72 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.71 (dd, $J = 2.3$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 5.0$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.45 (dd, $J = 1.5$ Hz, 5.0 Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 10.15 (brs, 1H), 10.76 (brs, 1H), 13.18 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 424 $[M+1]^+$

実施例 1 1 (E)-5-(4-ピリジンカルボキサミド)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 1 1)

実施例 6 に準じて、化合物 G (30 mg, 0.13 mmol)、イソニコチン酸 (24 mg, 0.19 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (29 mg, 0.19 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (36 mg, 0.19 mmol) より、化合物 1 1 (8.7 mg, 20%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 7.41 (dd, $J = 4.6$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 1.8$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 10.59 (brs, 1H), 13.27 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 342 $[M+1]^+$

実施例 1 2 (E)-5-(4-カルボキシベンズアミド)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 1 2)

工程 1

実施例 4 に準じて、化合物 G (108 mg, 0.458 mmol)、トリエチルアミン (0.51 mL, 3.7 mmol) および塩化テレフタル酸モノメチル (546 mg, 2.75 mmol) より、(E)-5-(4-メトキシカルボニルベンズアミド)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (132 mg, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 3.90 (s, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.42 (d,

$J = 17.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 17.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.09 – 8.18 (m, 5H), 8.46 (dd, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 4.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 10.51 (brs, 1H), 13.25 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 399[M+1]⁺

工程 2

(E)-5-(4-メトキシカルボニルベンズアミド)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール(129 mg, 0.324 mmol)を、テトラヒドロフラン(10 mL)–メタノール(14 mL)混合溶媒に溶解し、1 mol / L水酸化ナトリウム水溶液(5.0 mL, 5.0 mmol)および水3 mLを加えて、室温にて2時間攪拌した。減圧下有機溶媒を留去し、1 mol / L塩酸でpH = 4に調整後、生成した沈殿を濾取し、エタノール–水混合溶媒にて加熱トリチュレーションすることにより、化合物 1 2 (77 mg, 62%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 7.42 (dd, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.07 – 8.14 (m, 4H), 8.17 (dt, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 7.9 Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 4.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 10.49 (brs, 1H), 13.26 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 385[M+1]⁺

実施例 1 3 (E)-5-(3-ピリジンカルボキサミド)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 1 3)

実施例 6 に準じて、化合物 G (30 mg, 0.13 mmol)、ニコチン酸(23 mg, 0.19 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(29 mg, 0.19 mmol)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(36 mg, 0.19 mmol)より、化合物 1 3 (8.6 mg, 20%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 7.416 (dd, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 7.9 Hz, 1H), 7.424 (dd, $J = 16.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 16.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 8.7 Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.34 (dt, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 4.6 Hz, 1H), 8.53 (brs, 1H), 8.77 (dd,

$J = 1.8 \text{ Hz}$, 4.7 Hz , 1H), $8.83 \text{ (d, } J = 1.5 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $9.16 \text{ (d, } J = 1.8 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $10.52 \text{ (brs, } 1\text{H})$, $13.26 \text{ (brs, } 1\text{H})$.

TOF-MS (m/z); $342[M+1]^+$

実施例 14 (E)-5-(2-メトキシカルボニルビニル)-(E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 14)

化合物 F (32 mg, 0.14 mmol) および トリフェニルホスホラニリデン 酢酸メチル (78 mg, 0.23 mmol) の混合物に トルエン (2 mL) を加えて 30 分間 加熱還流した。反応液を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製することにより、化合物 14 (36 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; $3.74 \text{ (s, } 3\text{H})$, $6.70 \text{ (d, } J = 16.1 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.42 \text{ (dd, } J = 4.6 \text{ Hz, } 8.3 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.56 \text{ (d, } J = 8.7 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.61 \text{ (d, } J = 16.5 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.69 \text{ (d, } J = 16.5 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.81 \text{ (dd, } J = 1.2 \text{ Hz, } 8.7 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.88 \text{ (d, } J = 16.1 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $8.17 \text{ (dt, } J = 1.7 \text{ Hz, } 8.3 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $8.47 \text{ (dd, } J = 1.7 \text{ Hz, } 4.6 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $8.59 \text{ (brs, } 1\text{H})$, $8.91 \text{ (d, } J = 1.7 \text{ Hz, } 1\text{H})$.

TOF-MS (m/z); $306[M+1]^+$

実施例 15 (E)-5-(2-カルボキシビニル)-(E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 15)

実施例 12 の工程 2 に準じて、化合物 14 (10 mg, 0.031 mmol) を 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.22 mL, 0.22 mmol) で処理することにより、化合物 15 (8.6 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; $6.58 \text{ (d, } J = 15.8 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.44 \text{ (dd, } J = 4.0 \text{ Hz, } 8.1 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.56 \text{ (d, } J = 8.3 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.61 \text{ (d, } J = 16.9 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.70 \text{ (d, } J = 16.9 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.78 \text{ (d, } J = 8.3 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7.81 \text{ (d, } J = 15.8 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $8.20 \text{ (brd, } J = 8.1 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $8.48 \text{ (brd, } J = 4.0 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $8.55 \text{ (s, } 1\text{H})$, $8.92 \text{ (s, } 1\text{H})$, $12.28 \text{ (brs, } 1\text{H})$, $13.39 \text{ (brs, } 1\text{H})$.

TOF-MS (m/z); $292[M+1]^+$

実施例 16 (E)-5-[2-(4-メトキシカルボニルフェニル)ビニル]

]- (E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 16)

参考例 5 に準じて、化合物 F (46 mg, 0.20 mmol)、臭化(4-メトキシカルボニルフェニルメチル)トリフェニルホスホニウム (128 mg, 0.260 mmol) および炭酸カリウム (38 mg, 0.27 mmol) より、化合物 16 (16 mg, 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 3.85 (s, 3H), 7.39 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 4.6$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.79 (dd, $J = 1.0$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.24 (brdd, $J = 2.0$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 8.43 (brs, 1H), 8.50 (dd, $J = 1.3$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 13.33 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 382 $[M+1]^+$

実施例 17 (E)-5-[2-(4-カルボキシフェニル)ビニル]-(E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 17)

実施例 12 の工程 2 に準じて、化合物 16 (16 mg, 0.041 mmol) を 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.67 mL, 0.67 mmol) で処理することにより、化合物 17 (12 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 3.85 (s, 3H), 7.39 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 4.6$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.75 ($J = 8.4$ Hz, 2H), 7.79 (dd, $J = 1.0$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.24 (brdd, $J = 2.0$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 8.43 (brs, 1H), 8.50 (dd, $J = 1.3$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 13.33 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 368 $[M+1]^+$

実施例 18 (E)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロピン-1-イル)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 18)

工程 1

化合物 E (2.02 g, 6.73 mmol) をジクロロメタン (80 mL) に懸濁し、ト

リエチルアミン(2.8 mL, 20 mmol)および塩化ベンゼンスルホニル(1.94 mL, 15.1 mmol)を加えて室温にて12時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸カリウムにてアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、さらにメタノールにてトリチュレーションすることにより、1-ベンゼンスルホニル体(2.08 g, 70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ; 7.32 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 4.8$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 1.8$ Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.89 (dt, $J = 1.8$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.06 (dd, $J = 0.5$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 1.8$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

TOF-MS (m/z); 441 [$M+1$] $^+$

工程 2

得られたベンゼンスルホニル体(49 mg, 0.11 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(7.6 mg, 0.011 mmol)およびヨウ化第一銅(2.3 mg, 0.012 mmol)に、アルゴンガスをバブリングしたトリエチルアミン(0.60 mL, 4.3 mmol)およびプロパルギルアルコール(0.007 mL, 0.1 mmol)を加えて100°Cにて1時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチル、水およびテトラヒドロフランを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製することにより、1-ベンゼンスルホニル-(E)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロピン-1-イル)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール(9.8 mg, 21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ; 4.55 (s, 2H), 7.32 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 4.8$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.63 (m, 5H), 7.88 (dt, $J = 1.7$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 3H), 8.17 (dd, $J = 0.7$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 8.55 (brd, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.78 (brs, 1H).

工程 3

1-ベンゼンスルホニル-(E)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロピン-1-イル)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール(21 mg, 0.051 mmol)にメタノール(1 mL)を加え、加熱還流下1 mol / L水酸化ナトリウム水溶液(0.5 mL, 0.5 mmol)を加えて13時間加熱還流した。室温に冷却後、酢酸エチル、水およびテトラヒドロフランを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製することにより化合物18(5.0 mg, 36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 4.33 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 5.32 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 8.18 (brd, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.46 (brd, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 13.38 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 276 $[M+1]^+$

実施例19 (E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸(化合物19)

化合物E(1.04 g, 3.47 mmol)をテトラヒドロフラン(50 mL)に溶解し、0°Cにて水素化ナトリウム(152 mg, 3.81 mmol)を加えて同温度にて20分間撹拌した後、-78°Cに冷却し、*n*-ブチルリチウム(1.56 mol / Lヘキサン溶液) 3.3 mL(5.1 mmol)を加えて同温度にて1時間撹拌した。反応液に炭酸ガスをバブリングし、同温度にてさらに30分間撹拌し、室温に昇温後、ドライアイスを加えてさらに30分間撹拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えた後、10 mol / L水酸化ナトリウム水溶液で水層をアルカリ性とし、希水酸化ナトリウム水溶液で有機層から目的物を抽出した。水層を合して酢酸エチルで洗浄した後、6 mol / L塩酸で酸性とし、生じた沈殿を濾取することにより、化合物19(655 mg, 71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 7.43 (dd, $J = 4.9$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 1.4$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 8.24 (dt, $J = 1.8$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 1.8$ Hz, 4.9 Hz, 1H), 8.81 (brs, 1H), 8.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 12.86 (brs, 1H), 13.52 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 266[M+1]⁺

実施例 20 N-(2-アミノフェニル)-(E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (化合物 20)

ジクロロメタン(1.5 mL)にトリフェニルホスフィンオキシド(207 mg, 0.745 mmol)を加え、0℃にてトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.061 mL, 0.37 mmol)を加えて同温度にて30分間攪拌した。この反応液に、化合物 19 (39 mg, 0.15 mmol)および1,2-フェニレンジアミン(16 mg, 0.15 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)懸濁液を加え、室温に昇温し1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=9/1/1) にて精製することにより、化合物 20 (8.3 mg, 16%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ; 4.95 (brs, 2H), 6.62 (dt, J = 1.4 Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 1.4 Hz, 7.9 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 1.4 Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 1.4 Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 4.7 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.2 Hz, 8.7 Hz, 1H), 8.19 (dt, J = 1.7 Hz, 8.1 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 1.7 Hz, 4.7 Hz, 1H), 8.85 (brs, 1H), 8.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.75 (brs, 1H), 13.47 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 354[M-1]⁻

実施例 21 (E)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 21)

実施例 14 で得られた化合物 14 (201.3 mg, 0.66 mmol)をジクロロメタン(40 mL)に溶解し、-78℃にて水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 mol / Lトルエン溶液) 2.6 mL(2.63 mmol)を加え、同温度にて1時間攪拌後、徐々に室温まで昇温し、さらに1時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、(+)-酒石酸ナトリウムカリウム水溶液とクロロホルムを加え、析出した黄色固体を吸引濾過により取得し、水で洗浄した。濾液をクロロ

ホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣と黄色固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール=20／1）にて精製することにより、化合物 2 1 (138.4 mg, 76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 4.12 - 4.18 (m, 2H), 4.86 (dd, $J = 5.2$ Hz, 5.4 Hz, 1H), 6.43 (dt, $J = 5.2$ Hz, 15.9 Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 4.8$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.62 (m, 3H), 7.68 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 8.12 - 8.22 (m, 2H), 8.46 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.90 (s, 1H).

TOF-MS (m/z) ; 278 $[M+1]^+$

実施例 2 2 (E)-5-[2-(3-カルボキシフェニル)ビニル]-(E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 2 2)

工程 1

化合物 F (55 mg, 0.22 mmol)、臭化(3-メトキシカルボニルフェニルメチル)トリフェニルホスホニウム(142 mg, 0.289 mmol)およびヨウ化リチウム(40 mg, 0.30 mmol)の混合物にテトラヒドロフラン(10 mL)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(0.15 mL, 1.0 mmol)を加えて終夜加熱還流した。

室温に冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール／アンモニア水=200／10／1）にて精製することにより、(E)-5-[2-(3-メトキシカルボニルフェニル)ビニル]-(E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール(24 mg, 29%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ; 3.96 (s, 3H), 7.16 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.34 - 7.58 (m, 6H), 7.69 - 7.75 (m, 2H), 7.92 (dt, $J = 1.3$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 8.01 (dt, $J = 1.7$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 8.06 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (brd, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.77 (brd, $J = 1.7$ Hz, 1H), 10.08 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z) ; 382 $[M+1]^+$

工程 2

実施例 1 2 の工程 2 に準じて、(E)-5-[2-(3-メトキシカルボニルフェニル)ビニル]-(E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (24 mg, 0.063 mmol) を 1 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL, 1.0 mmol) で処理することにより、化合物 2 2 (12 mg, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 7.40 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 7.41 - 7.61 (m, 5H), 7.70 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 7.78 - 7.87 (m, 3H), 8.19 (brd, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.48 (brd, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 13.29 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 368 [$M+1$] $^+$

実施例 2 3 (E)-3-[2-(2-ベンゾイルアミノフェニル)ビニル]-(E)-5-(3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル)-1H-インダゾール (化合物 2 5)

工程 1

実施例 1 4 に準じて、臭化(5-ブロモ-1H-インダゾール-3-イルメチル)トリフェニルホスホニウム (2.48 g, 4.49 mmol)、N-(2-ホルミルフェニル)ベンズアミド (1.02 g, 4.53 mmol) および炭酸カリウム (1.89 g, 13.67 mmol) より、(E)-3-[2-(2-ベンゾイルアミノフェニル)ビニル]-5-ブロモ-1H-インダゾール (1.39 g, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 7.34 - 7.43 (m, 3H), 7.46 (dd, $J = 1.6$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.65 (m, 6H), 7.99 - 8.02 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 10.31 (brs, 1H), 13.31 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 418 [$M+1$] $^+$

工程 2

(E)-3-[2-(2-ベンゾイルアミノフェニル)ビニル]-5-ブロモ-1H-インダゾール (1.38 g, 3.29 mmol) をテトラヒドロフラン (70 mL) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、室温で水素化ナトリウム (476.4 mg, 11.91 mmol) を加えて、同温度で 10 分間攪拌した。その後、 -78°C にて n -ブチルリチウム (1.59 mol / L ヘキサン溶液) 12.5 mL (19.88 mmol) を加えて同温度で 25 分間攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド (5.1 mL, 66.08 mmol) を

加えて、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=2／1）で精製することにより、(E)-3-[2-(2-ベンゾイルアミノフェニル)ビニル]-5-ホルミル-1H-インダゾール(724.2 mg, 60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 7.34 - 7.43 (m, 3H), 7.53 - 7.68 (m, 5H), 7.73 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.02 - 8.05 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 13.56 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 368 $[M+1]^+$

工程 3

(E)-3-[2-(2-ベンゾイルアミノフェニル)ビニル]-5-ホルミル-1H-インダゾール(710.7 mg, 1.93 mmol)およびトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル(973.1 mg, 2.91 mmol)の混合物にトルエン(70 mL)を加えて 2 時間 30 分間加熱還流した。生成した沈殿物を濾取することにより、(E)-3-[2-(2-ベンゾイルアミノフェニル)ビニル]-(E)-5-(2-メトキシカルボニルビニル)-1H-インダゾール(781.4 mg, 85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 3.77 (s, 3H), 6.64 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.14 - 7.29 (m, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 2H), 7.52 - 7.79 (m, 7H), 7.70 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.97 - 8.01 (m, 1H), 8.07 - 8.10 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 13.33 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 422 $[M-1]^-$

工程 4

(E)-3-[2-(2-ベンゾイルアミノフェニル)ビニル]-(E)-5-(2-メトキシカルボニルビニル)-1H-インダゾール(560.2 mg, 1.32 mmol)をテトラヒドロフラン(55 mL)に溶解し、 -78°C にて水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0 mol / L トルエン溶液) 8.5 mL(8.84 mmol)を加え、同温度にて 1 時間攪拌後、徐々に室温まで昇温し、さらに 1 時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、(+)-酒石酸ナトリウムカリウム水溶液および酢酸エチルを加えて室温で 1 時間攪拌した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層

を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1)で精製することにより、化合物 25 (462.0 mg, 88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 4.02 - 4.10 (m, 2H), 4.78 - 4.88 (m, 1H), 6.26 (dt, $J = 4.8 \text{ Hz}, 15.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 - 7.37 (m, 3H), 7.45 - 7.66 (m, 6H), 7.60 (d, $J = 16.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.97 - 8.00 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.11 (s, 1H), 10.31 (brs, 1H), 13.13 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 394[M-1] $^-$

実施例 24 (E)-3-[2-(2-ベンゾイルアミノフェニル)ビニル]-5-(3-ヒドロキシ-1-プロピン-1-イル)-1H-インダゾール (化合物 26)

工程 1

公知の方法[ヘテロサイクルズ (HETEROCYCLES)、43 巻、2701 頁(1996 年)]に準じて得られた 5-ヨード-1H-インダゾール-3-カルボン酸エチル (1.432 g, 4.53 mmol)を、常法により水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 mol / L トルエン溶液) 27 mL (28.08 mmol)で処理することより、3-ヒドロキシメチル-5-ヨード-1H-インダゾール (883.2 mg, 71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 4.75 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 5.27 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.24 (s, 1H), 12.93 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 272[M-1] $^-$

工程 2

3-ヒドロキシメチル-5-ヨード-1H-インダゾール (1.849 g, 6.75 mmol) および臭化トリフェニルホスホニウム (2.31 g, 6.73 mmol)をアセトニトリル (150 mL)中で終夜加熱還流した。室温に冷却後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をアセトニトリルにてトリチュレーションすることにより、臭化(5-ヨード-1H-インダゾール-3-イルメチル)トリフェニルホスホニウム (3.594 g, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 5.59 (d, $J = 15.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.30 (d,

$J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.66 – 7.85 (m, 16H), 13.32 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 519[M-79]⁺

工程 3

実施例 14 に準じて、臭化(5-ヨード-1H-インダゾール-3-イルメチル)トリフェニルホスホニウム(5.753 g, 9.60 mmol)、N-(2-ホルミルフェニル)ベンズアミド(2.161 g, 9.59 mmol)および炭酸カリウム(3.977 g, 28.77 mmol)より、(E)-3-[2-(2-ベンゾイルアミノフェニル)ビニル]-5-ヨード-1H-インダゾール(3.373 g, 76%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 7.34 – 7.41 (m, 4H), 7.51 – 7.65 (m, 6H), 8.00 (dd, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 5.8 Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.24 (s, 1H), 10.31 (brs, 1H), 13.28 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 466[M+1]⁺

工程 4

(E)-3-[2-(2-ベンゾイルアミノフェニル)ビニル]-5-ヨード-1H-インダゾール(139.2 mg, 0.30 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(32.6 mg, 0.046 mmol)およびヨウ化第一銅(8.6 mg, 0.45 mmol)の混合物に、トリエチルアミン(1.1 mL, 7.88 mmol)、次いで 3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1-プロピン(0.121 mL, 0.60 mmol)を加えて 60°C にて 1 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製することにより、(E)-3-[2-(2-ベンゾイルアミノフェニル)ビニル]-5-(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1-プロピン-1-イル)-1H-インダゾール(62.2 mg, 41%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ; 0.17 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 4.52 (s, 2H), 7.20 – 7.67 (m, 8H), 7.91 – 8.01 (m, 4H), 10.33 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 506[M-1]⁻

工程 5

(E)-3-[2-(2-ベンゾイルアミノフェニル)ビニル]-5-(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1-プロピン-1-イル)-1H-インダゾール (42.5 mg, 0.083 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフロリド (1.0 mol / L テトラヒドロフラン溶液) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 9 / 1) で精製することにより、化合物 26 (30.2 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 4.31 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.32 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.34 - 7.42 (m, 4H), 7.51 - 7.66 (m, 6H), 7.99 (dd, $J = 5.3$ Hz, 5.6 Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 10.29 (brs, 1H), 13.29 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 392 [$M-1$] $^-$

参考例 1 (E)-5-ニトロ-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 D)

濃硝酸 (0.013 mL, 2.9 mmol) に、氷冷下濃硫酸 (0.013 mL, 2.5 mmol)、次いで化合物 2 (93 mg, 0.42 mmol) を加えて室温にて 1 時間攪拌した。反応液を 10 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とし、濃縮乾固後、エタノールにて再結晶することにより、化合物 D (51 mg, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 7.43 (dd, $J = 4.7$ Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 8.20 - 8.24 (m, 2H), 8.49 (dd, $J = 1.3$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 9.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 13.86 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 267 [$M+1$] $^+$

参考例 2 (E)-5-ブromo-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 E)

工程 1

公知の方法 [例えば、ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・

ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.)、74巻、2009頁 (1952年)] に準じて得られる、5-ブromo-1H-インダゾール-3-カルボン酸エチル (16.44 g, 61.09 mmol) をテトラヒドロフラン (610 mL) に溶解し、窒素気流下、 -78°C にて 1.0 mol / L 水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン溶液) 305 mL (305 mmol) を 20 分間かけて加え、攪拌下徐々に 0°C まで昇温し、3 時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物 (98.23 g, 304.9 mmol) を加えて室温にて終夜攪拌し、さらに無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥後、セライト濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、5-ブromo-3-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール (13.81 g, 定量的) を得た。

$R_f = 0.5$ (クロロホルム/メタノール=9/1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 5.04 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.76 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.67 – 7.74 (m, 2H), 8.30 (s, 1H).

工程 2

5-ブromo-3-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール (100 mg, 0.440 mmol) に、アセトニトリル (3.8 mL) および臭化トリフェニルホスホニウム (301 mg, 0.877 mmol) を加えて 1 時間加熱還流した。室温に冷却後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル-ジエチルエーテル混合溶媒にてトリチュレーションすることにより、臭化 (5-ブromo-1H-インダゾール-3-イルメチル) トリフェニルホスホニウム (75 mg, 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 5.58 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 7.24 – 8.05 (m, 18H), 13.35 (brs, 1H).

工程 3

参考例 5 に準じて、臭化 (5-ブromo-1H-インダゾール-3-イルメチル) トリフェニルホスホニウム (20 mg, 0.036 mmol)、ピリジン-3-カルボキサルデヒド (0.0031 mL, 0.033 mmol) および炭酸カリウム (15 mg, 0.11 mmol) より、化合物 E (5.8 mg, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ ; 7.35 (dd, $J = 4.8$ Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 13.35 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 298[M-1]⁻

参考例 3 (E)-5-ホルミル-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール
(化合物 F)

化合物 E (2.03 g, 6.76 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (298 mg, 7.44 mmol) を加えて 40 分間攪拌した後、-78℃ に冷却し、*n*-ブチルリチウム (1.56 mol/L ヘキサン溶液) 6.5 mL (10 mmol) を加えて、同温度にて 1 時間攪拌した。反応液に *N,N*-ジメチルホルムアミド (1.57 mL, 20.3 mmol) を加えて、同温度にて攪拌しながら飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を水/2-プロパノール混合溶媒にて再結晶することにより、化合物 F (888 mg, 56%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ; 7.44 (dd, *J* = 4.6 Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 1.3 Hz, 8.9 Hz, 1H), 8.21 (dt, *J* = 2.0 Hz, 7.9 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 2.0 Hz, 4.6 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 10.08 (s, 1H).

TOF-MS (m/z); 250[M+1]⁺

参考例 4 (E)-5-アミノ-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール (化合物 G)

化合物 D (1.02 g, 3.84 mmol) をエタノール (200 mL) に懸濁させ、10% パラジウム炭素 (50% 含水量品, 512 mg) を加え、70℃ にて攪拌しながらヒドラジン-水和物 (1.87 mL, 38.4 mmol) を加えて同温度にて 40 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ に急冷し、セライト濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=15/1) で精製し、さらにクロロホルムにてトリチュレーションを行うことにより、化合物 G (592 mg, 65%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ; 4.89 (brs, 2H), 6.82 (dd, *J* = 2.0 Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.17 (brs, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 4.6 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 16.7

Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 1.8$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 12.80 (brs, 1H).

TOF-MS (m/z); 237 [$M+1$]⁺

参考例 5 (E)-3-[2-(3-ピリジル)ビニル]-1H-インダゾール(化合物 2)

ヨウ化(1H-インダゾール-3-イルメチル)トリフェニルホスホニウム(10.0 g, 19.2 mmol)をメタノール(120 mL)に懸濁させ、3-ピリジンカルボキサルデヒド(1.8 mL, 19 mmol)および炭酸カリウム(7.96 g, 57.6 mmol)を加えて室温にて1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を1 mol / L塩酸で抽出後、水層を10 mol / L水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とし、生成した沈殿を濾取後、エタノール-水混合溶媒にて再結晶することにより、化合物 2 (2.14 g, 50%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ; 7.21 (dd, $J = 7.3$ Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.3$ Hz, 8.6 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H).

TOF-MS (m/z); 222 [$M+1$]⁺

製剤例 1 (錠剤)

常法により、次の組成からなる錠剤を作成する。

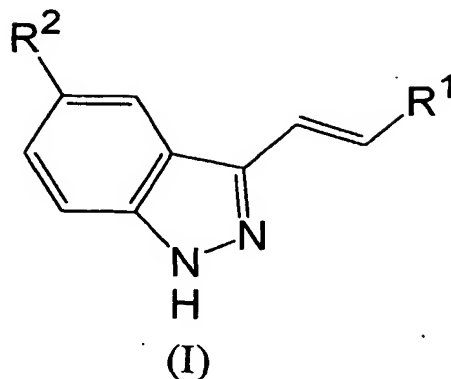
化合物 2	5 mg
乳糖	60 mg
馬鈴薯デンプン	30 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	微量

産業上の利用可能性

本発明により、脳神経変性疾患の治療等に有用なJNK阻害剤、またはJNK阻害作用を示し、脳神経変性疾患の治療等に有用な新規インダゾール誘導体もしくはその薬理的に許容される塩が提供される。

請求の範囲

1. 式 (I)



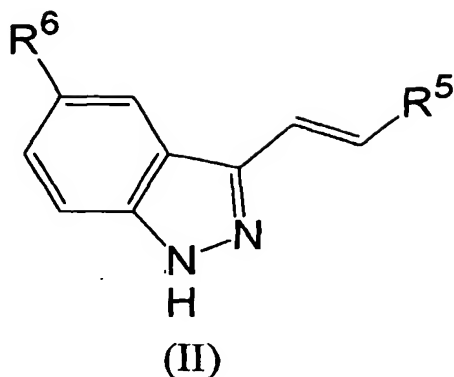
[式中、 R^1 は置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R^2 は、

- a) 水素原子、
 - b) NR^3R^4 (式中、 R^3 および R^4 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、ヘテロアロイルまたは低級アルコキシカルボニルを表す)、
 - c) カルボキシ、
 - d) $CONR^{3A}R^{4A}$ (式中、 R^{3A} および R^{4A} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイル、ヘテロアロイルまたは低級アルコキシカルボニルを表す)、
 - e) 置換もしくは非置換の低級アルケニル、または
 - f) 置換もしくは非置換の低級アルキニル
- を表す]

で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するJNK (c-Jun N末キナーゼ : c-Jun N-terminal Kinase) 阻害剤。

2. 式 (II)



〔式中、 R^5 は置換もしくは非置換のピリジルまたはアロイルアミノで置換されたフェニルを表し、

R^6 は、

- a) $NR^{3B}R^{4B}$ (式中、 R^{3B} および R^{4B} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、またはヘテロアロイルを表す)、
 - b) カルボキシ、
 - c) $CONR^{3C}R^{4C}$ (式中、 R^{3C} および R^{4C} は同一または異なって、水素原子または置換もしくは非置換のアリールを表す)、
 - d) 置換もしくは非置換の低級アルケニル、または
 - e) 置換もしくは非置換の低級アルキニル
- を表す]

で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

3. 請求の範囲第1項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する脳神経変性疾患治療剤。

4. 脳神経変性疾患が脳梗塞、パーキンソン病、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋發育不全性側索硬化症、多系統萎縮病、注意欠陥多動性障害、ハンチントン病、糖尿病性神経症および外傷性神経変性疾患から選ばれる疾患である請求の範囲第3項記載の脳神経変性疾患治療剤。

5. 請求の範囲第1項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に

許容される塩の少なくとも一つを含有する急性期脳梗塞治療剤。

6. 請求の範囲第2項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する脳神経変性疾患治療剤。

7. 脳神経変性疾患が脳梗塞、パーキンソン病、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋發育不全性側索硬化症、多系統萎縮病、注意欠陥多動性障害、ハンチントン病、糖尿病性神経症および外傷性神経変性疾患から選ばれる疾患である請求の範囲第6項記載の脳神経変性疾患治療剤。

8. 請求の範囲第2項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する急性期脳梗塞治療剤。

9. 請求の範囲第2項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の少なくとも一つを含有する医薬。

10. 請求の範囲第2項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するJNK阻害剤。

11. 請求の範囲第1項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするJNKの活性化に由来する疾患の治療および／または予防方法。

12. 請求の範囲第1項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする脳神経変性疾患の治療および／または予防方法。

13. 請求の範囲第1項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする急性期脳梗塞の治療および／または予防方法。

14. 請求の範囲第2項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするJNKの活性化に由来する疾患の治療および／または予防方法。

15. 請求の範囲第2項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする脳神経変性疾患の治療および／または予防方法。

16. 請求の範囲第2項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に

許容される塩の有効量を投与することを特徴とする急性期脳梗塞の治療および／または予防方法。

17. JNK阻害剤の製造のための請求の範囲第1項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

18. 脳神経変性疾患の治療および／または予防剤の製造のための請求の範囲第1項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

19. 急性期脳梗塞の治療および／または予防剤の製造のための請求の範囲第1項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

20. JNK阻害剤の製造のための請求の範囲第2項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

21. 脳神経変性疾患の治療および／または予防剤の製造のための請求の範囲第2項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

22. 急性期脳梗塞の治療および／または予防剤の製造のための請求の範囲第2項記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/15481

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/416, 31/4439, 31/444, 31/497, A61P3/10, 9/00,
9/10, 21/00, 25/00, 25/14, 25/16, 25/28, 43/00,
C07D231/56, 401/06, 401/14, 409/14, 403/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/416, 31/4439, 31/444, 31/497, A61P3/10, 9/00,
9/10, 21/00, 25/00, 25/14, 25/16, 25/28, 43/00,
C07D231/56, 401/06, 401/14, 409/14, 403/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN/CAS, JOIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/10137 A2 (SIGNAL PHARMACEUTICALS, INC.), 07 February, 2002 (07.02.02),	1-4, 6-10, 17-18, 20-22
Y	& US 2002/103229 A1 & EP 1313711 A2	5, 19
Y	YANG, D.D. et al., "Absence of excitotoxicity- induced apoptosis in the hippocampus of mice lacking the Jnk3 gene", Nature, Vol.389, pages 865 to 870, (1997)	5, 19
X A	WO 01/53268 A2 (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.), 26 July, 2001 (26.07.01), & EP 1250326 A2 & US 2002/161022 A1 & US 6555539 B2 & BR 2001007783 A & JP 2003-520273 A & EE 200200398 A & NO 2002002117 A & BR 107011 A & US 2003/139463 A1	2, 9 1, 3-8, 17-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing
date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means

"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 February, 2004 (10.02.04)

Date of mailing of the international search report
24 February, 2004 (24.02.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No.

PCT/JP03/15481

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2-32059 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 01 February, 1990 (01.02.90), (Family: none)	2, 9 1, 3-8, 17-22
P, X	WO 03/101968 A1 (Eisai Co., Ltd.), 11 December, 2003 (11.12.03), (Family: none)	1-4, 6-10, 17-18, 20-22
A	WO 2001/02369 A2 (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.), 11 January, 2001 (11.01.01), & BR 2000012352 A & EP 1218348 A2 & JP 2003-503481 A & NZ 516676 A & US 6531491 B1 & US 6534524 B1 & NO 2001005797 A & ZA 2001010061 A & BR 106380 A	1-10, 17-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15481

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11 to 16

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 11 to 16 are relevant to method for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/416, 31/4439, 31/444, 31/497, A61P3/10,
9/00, 9/10, 21/00, 25/00, 25/14, 25/16, 25/28,
43/00, C07D231/56, 401/06, 401/14, 409/14, 403/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/416, 31/4439, 31/444, 31/497, A61P3/10,
9/00, 9/10, 21/00, 25/00, 25/14, 25/16, 25/28,
43/00, C07D231/56, 401/06, 401/14, 409/14, 403/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
STN/CAS, JOIS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 02/10137 A2 (SIGNAL PHARMACEUTICALS, INC.) 2002. 02. 07 & US 2002/103229 A1 & EP 1313711 A2	1-4, 6-10, 17-18, 20-22 5, 19
Y	YANG, D. D., 他, "Absence of excitotoxicity-induced apoptosis in the hippocampus of mice lacking the Jnk3 gene" Nature Vol. 389 pp865-870 (1997)	5, 19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 02. 2004

国際調査報告の発送日

24. 2. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

印

4 C

8 5 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 01/53268 A2 (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 2001.07.26 & EP 1250326 A2 & US 2002/161022 A1 & US 6555539 B2 & BR 2001007783 A & JP 2003-520273 A & EE 200200398 A & NO 2002002117 A & BG 107011 A & US 2003/139463 A1	2, 9 1, 3-8, 17-22
X A	JP 2-32059 A (協和醗酵工業株式会社) 1990.02.01 (ファミリーなし)	2, 9 1, 3-8, 17-22
PX	WO 03/101968 A1 (エーザイ株式会社) 2003.12.11 (ファミリーなし)	1-4, 6-10, 17-18, 20-22
A	WO 2001/02369 A2 (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.) 2001.01.11 & BR 2000012352 A & EP 1218348 A2 & JP 2003-503481 A & NZ 516676 A & US 6531491 B1 & US 6534524 B1 & NO 2001005797 A & ZA 2001010061 A & BG 106380 A	1-10, 17-22

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (P C T 1 7 条(2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11-16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
ヒトの治療方法に係る発明が記載されている。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。